

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

**UTILITATEA CLINICĂ A SCORULUI GENETIC DE
RISC AL CANCERULUI DE PROSTATĂ ÎN
POPULAȚIA DIN ROMÂNIA**

- REZUMAT -

Conducător Științific: Prof. Univ. Dr. Jinga Viorel

Doctorand: Dr. Răzvan Alexandru DĂNĂU

București 2019

CUPRINS. PLANUL LUCRĂRII

PARTEA GENERALĂ

1. Introducere	3
2. Scurt Istoric al Cancerului de Prostată.....	5
3. Epidemiologia Cancerului de Prostată.....	7
4. Factori etiologici de risc și factori genetici.....	10
5. Stadializarea cancerului de prostată.....	18
6. Diagnosticul cancerului de prostată.....	22
6.1 Puncția Biopsie Prostatică.....	29
6.2 Rezonanța Magnetică Nucleară.....	34
7. Clasificarea TNM a Cancerului de Prostată.....	36
8. Noțiuni de Genetică în Cancerul de Prostată.....	40

PARTEA SPECIALĂ

1. Scop și obiective	51
2. Material și Metodă.....	54
3. Rezultate.....	59
4. Discuții.....	162
4.1 Descrierea scorului de risc genetic pentru cancerul de prostată.....	162
4.2 Sistemul de stratificare a riscului genetic pentru cancerul de prostată.....	164
4.3 Avantajele utilizării acestui sistem de evaluare a riscului genetic.....	170
4.4 Aportul studiului în epidemiologia cancerului de prostată.....	171
5. Concluzii.....	172
6. Bibliografie.....	174
7. Materiale suplimentare.....	191

CUPRINSUL REZUMATULUI TEZEI DE DOCTORAT

1. Introducere.....	4
2. Factori Genetici În Cancerul de Prostată.....	5
3. Scop și Obiective.....	6
4. Material și Metodă.....	7
5. Rezultate.....	7
6. Discuții.....	25
6.1 Descrierea scorului de risc genetic pentru cancerul de prostată.....	25
6.2 Sistemul de stratificare a riscului genetic pentru cancerul de prostată.....	26
6.3 Avantajele utilizării acestui sistem de evaluare a riscului genetic.....	27
6.4 Aportul studiului în epidemiologia cancerului de prostată.....	27
7. Concluzii	28
8. Bibliografie.....	30

1.Introducere

Cancerul de prostată (CaP) reprezintă a 3-a cea mai frecventă neoplazie a populației de sex masculin, și a 5-a cauză de deces prin cancer. Introducerea screening-ului PSA pentru populația masculină, la sfârșitul anilor '80 a determinat o reducere a incidenței cancerului de prostată în stadiu avansat cu peste 60 % în următorii 20 de ani. [1] Date estimative arată că actual, 1 din 6 bărbați va fi diagnosticat cu adenocarcinom al prostatei și 1 din 33 va deceda din această cauză [2].

La nivelul Uniunii Europene datele furnizate de Ferlay și colaboratorii în 2013 estimează un număr total 3.45 milioane de cazuri nou diagnosticate de cancer dintre care 417.000 reprezintă cancer de prostată, fiind a 3 -a cauză de cancer după cel pulmonar cu 464000 de cazuri și cel colo-rectal 447.000 pacienți. [3] Distribuția incidenței patologiei neoplazice într-un model predictiv pe 5 ani, începând cu 2012, în cazul subiecților de sex masculin, plasează cancerul de prostată pe primul loc, cu o răspândire de 22,8% devansând astfel cancerul colo-rectal (13,2%) și pe cel pulmonar (15,7%). [4] În ultimul deceniu, incidența carcinomului prostatic a avut un trend ascendent constant, cu un impact mai mare în sudul Europei care a atins o incidență similară celei din Nordul Europei de 200/100000 cel mai afectat fiind segmentul de vârstă între 34 -65 de ani, principala cauză fiind utilizarea PSA-ului ca și metodă de screening, o dată cu perfecționarea și creșterea numărului de fragmente bioptice recoltate, renunțându-se la biopsiile sextante. [5,6]

Din punct de vedere economic, cancerul de prostată se situează pe locul patru, costurile de tratament însumând 8,43 miliarde (7%), fiind devansat de cancerul pulmonar cu 18,8 miliarde, cancerul de sân 15 miliarde și cancerul colo-rectal cu 13,1 miliarde. [7]

Estimările făcute de Farlay și colaboratorii în 2008 plasează pe locul 3 cancerul de prostată în România ca și rată a incidenței care afectează sexul masculin, după cel pulmonar și cel colo-rectal, cu 32/100000 de locuitori. În 2012 se menține aceeași poziție, cu o rată a incidenței standardizată cu vârsta de 37,9 reprezentând totodată și a cincea cauză de deces prin cancer, după cancerul pulmonar, colorectal, gastric și cel al cavității bucale. [4, 8].

Diagnosticul pozitiv al cancerului de prostată este întotdeauna histopatologic pe fragmente tisulare recoltate prin puncție biopsie prostatică, în urma unei suspiciuni bazată pe o sumă de aspecte clinice, imagistice și bioumorale.

Majoritatea modelelor predictive, care reprezintă nucleul deciziei terapeutice, sunt bazate pe rezultatul histopatologic obținut, coroborate cu valoarea serică a PSA, vârsta și istoricul familial pozitiv.

În ultimii ani, studiile genetice au identificat o serie de oncogene care au fost corelate statistic cu gradul de agresivitate al carcinomului prostatic (BRCA1 vs BRCA 2) precum și identificarea unor alele (SNP-uri - polimorfism uninucleotidic) care cresc susceptibilitatea pentru cancerul prostatic, cele mai reprezentative fiind la nivelul cromozomilor 8q24, 17q, dar și la nivelul cromozomilor 3, 6, 7, 10, 11, 19, și X. Scopul lucrării este acela de a evidenția și valida, prin intermediul studiilor de asociere genomică - GWAS - existența unei relații de cauzalitate sau implicare genetică între supra și substadializarea puncției bioptice și prostatectomia radicală și incorporarea rezultatelor într-un model predictiv - scor de risc genetic - care să realizeze un prognostic cât mai cert asupra riscului discordanței dintre cele două proceduri simultan cu creșterea ratei de detecție a bolii cu risc înalt (Scor Gleason>8) simultan cu elaborarea unui profil genetic al cancerului de prostată în populația din România.

2. Factori Genetici În Cancerul de Prostată

Dezvoltarea cancerului de prostată prezintă două componente esențiale - familială și genetică.

Componenta familială este susținută de multiple studii care subliniază relația de cauzalitate între istoricul familial pozitiv și apariția bolii. Mai mult, riscul de apariție crește în funcție de numărul membrilor din familie afectați, gradul de rudenie și vârsta la care au fost diagnosticați. O constatare importantă a fost reprezentată de faptul că riscul este diferit dacă boala a fost dezvoltată anterior de frate sau tată, lucru datorat fie unei componente genetice recesive, fie "X-linkate" [9].

Componenta genetică responsabilă de dezvoltarea și progresia cancerului de prostată este una foarte complexă. În anul 2002, Carpten și colegii au identificat o serie de gene susceptibile pentru această patologie dintre care reprezentativă pentru cancerul de prostată ereditar este RNaseL la nivelul regiunii HPC-1 de pe cromozomul 1q23-25. Ulterior, Tavtigian a identificat gena MSR-1 localizată pe cromozomul 8q23-24 implicată de asemenea în creșterea susceptibilității dezvoltării cancerului de prostată. Aceste studii au reprezentat primii pași în încercarea de identificare a defectelor genomice corelate cu apariția cancerului de prostată. Fiind demonstrată componenta genetică, și având în vedere faptul că la ora actuală este considerat tipul tumoral cu cel mai înalt grad de ereditate [10], studiile recente de asociere genetică au demonstrat prezența a peste 50 de mutații diferite, denumite polimorfism uninucleotidic ("single nucleotide polymorphism" - SNP) implicate în riscul de apariție al carcinomului prostatic. Utilizând această tehnică, au fost identificate SNP-uri la nivelul

cromozomilor 8q24, 17q, dar și la nivelul cromozomilor 3, 6, 7, 10, 11, 19, și X, asociate cu creșterea riscului de apariție al cancerului de prostată. Riscul asociat fiecărei perechi de SNP-uri este semnificativ statistic și predictiv într-un model multivariabil de risc [11,12].

3. Scop și Obiective

Principalul obiectiv al studiului de față este acela de a completa un set de biomarkeri care să prezinte o asociere puternică cu cancerul de prostată la nivelul întregului genom uman în populația Românească.

Două studii similare au fost realizate anterior, primul, pe un număr restrâns, de 34 de markeri asociați cu această patologie în România [13]. Totuși acest rezultat este într-o oarecare măsură nesatisfăcător pentru practica medicală, analizând un număr mult prea mic de SNP-uri în scopul replicării acestora.

Un al doilea studiu a fost realizat în acest sens, analizând întreaga cohortă de pacienți obținută în cadrul proiectului de cercetare PROMARK - proiect de cercetare pe axa FP-7, desfășurat în perioada 2007 – 2013, care a implicat participarea a multiple centre prestigioase din Europa (Cambridge University și University College London din Marea Britanie; Radboud University Nijmegen Medical Center din Olanda) în colaborare cu Spitalul Clinic "Prof.Dr. Th Burghele" sub coordonarea Institutului DeCode Genetics. Primul braț al studiului a inclus o cohortă formată din 990 pacienți confirmați histopatologic cu adenocarcinom al prostatei și un lot martor alcătuit din 1021 pacienți. Astfel s-a efectuat un studiu de asociere genomică - „genome wide association study” (GWAS) - ce a analizat pentru prima oară corelația genetică dintre profilul genetic și cancerul de prostată în populația din România [14].

Actualul studiu, prezentat în această lucrare, reprezintă o continuare directă a proiectului menționat mai sus și include un set lărgit de 24 milioane de markeri.

Astfel, am urmărit 2 experimente diferite: Validarea rezultatelor și replicarea markerilor cunoscuți, respectiv calculul unui scor de risc genetic pentru cancerul de prostată în România. În cadrul primului obiectiv am realizat un test de asociere pentru cele 24 de milioane de markeri incluși în studiu pentru a putea oferi un profil genetic reprezentativ pentru cancerul de prostată în populația din România, profil obținut prin replicarea unui set extins de SNP-uri. Al doilea obiectiv constă în elaborarea unui scor de risc genetic, pe baza rezultatelor obținute în prima etapă, folosind un algoritim care va avea următoarele variabile: ”Odds Ratio”-ul (OR), poziția genetică a markerului (intron, exonic), gena în care acesta este localizat sau proximitatea față de o genă, și variantele de ”splicing” ale genei identificate la nivelul prostatei.

4. Material și Metodă

Datele folosite în cadrul studiului sunt rezultatul proiectului "ROMCAN" (Epidemiologia genetică a cancerului în România), proiect de cercetare european, câștigat prin competiție, pe axa SEE (Spațiul Economic European), desfășurat în perioada 2014–2017 și coordonat de către Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", în colaborare cu Institutul Național de Sănătate Publică din România, Institutul "DeCode Genetics" și Universitatea din Reykjavik, din Islanda. Obiectivul proiectului ROMCAN a fost descoperirea unui set de SNP-uri asociate statistic cu patru fenotipuri neoplazice în vederea utilizării lor ca biomarkeri cu utilitate clinică în screeningul și diagnosticul acestor patologii. Protocolul utilizat în cadrul proiectului ROMCAN la care am participat a fost similar proiectului anterior PROMARK asigurând astfel o continuitate a seturilor de date folosite.

În perioada 2007 – 2017, au fost înrolați în cadrul celor două proiecte de cercetare menționate, un număr de 1301 de pacienți cu adenocarcinom al prostatei confirmat anatomo-patologic și 1072 de cazuri martor. Tuturor acestor pacienți li s-au recoltat probe de sânge și salivă ce au fost ulterior utilizate pentru determinarea existenței mutațiilor genetice. ADN-ul a fost extras din sânge și saliva integrală de către Institutul de cercetare genetică deCODE Genetics (Reykjavik, Islanda) și genotipat folosind platforma "Illumina Infinium" și un "chip" de tipul "Infinium OmniExpress-24 (Illumina)"

5. Rezultate

25 SNP-uri din 17 loci diferite au fost replicate în cohorta românească (valoare $P < 0,05$). De asemenea, pentru cei 25 markeri am efectuat un al doilea GWAS folosind o subcohortă de pacienți diagnosticați cu CaP cu valori ale Scorului Gleason peste 7.

1. **RS35148638** este localizat la nivelul cromozomului 5, în poziția 87315172 (5q14.3) cu alelele A și C, fiind situat în intronul 1 al genei CCNH (cyclin H). RS35148638 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu măsurătorile Scorului Gleason în studiul "Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness" - Două loci de susceptibilitate identificați pentru agresivitatea cancerului de prostată [15] cu valoarea P-ului de 6×10^{-9} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru RS35148638 a atins o valoare P de 0,000731 și un OR de 1,1905 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare a P-ului = 0,000236 și OR=0,000236).

Nume SNP	RS35148638
Poziție	Chr5: 87315172 (hg38)
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,63352
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,8947
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,1905
P-value	0,000731
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,0051
P-value – Scor Gleason sub 7	0,00144
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,4213
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000236

Tabelul 1: Sumarul datelor statistice privind RS35148638.

2. **RS2242652** este localizat la nivelul cromozomului 5, poziția 1279913 cu alelele A și G, situat în intronul 1 al genei TERT (telomerase reverse transcriptase). RS2242652 a fost de asemenea raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study - Șapte loci de susceptibilitate ai cancerului de prostată identificați într-un studiu de asociere genomică multicentric” [16] cu valoarea P-ului de 3×10^{-24} și OR 0,81. RS2242652 a atins o valoare P de 0,002897 și un OR de 0,87213 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu Scor Gleason mai mare ca 7 (valoare p= 0,002546 și OR=0,94121).

Nume SNP	RS2242652
Poziție	Chr5: 1279913 (hg38)
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,98332
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,96211
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,87213
P-value	0,002897
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,81411
P-value – Scor Gleason sub 7	0,00144
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,94121
P-value – Scor Gleason peste 7	0,002546

Tabelul 2: Sumarul datelor statistice privind RS2242652.

3. **RS4713266** este localizat în cromozomul 6, la poziția 11218797 cu alelele C și T, situat în intronul 1 al genei NEDD9 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 9). RS4713266 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer - O metaanaliză a 87,040 indivizi identifică 23 noi loci de susceptibilitate pentru cancerul de prostată ” [17], cu valoarea P-ului de 4×10^{-8} și OR 1,07 . În cadrul rezultatelor observate în studiul personal, RS4713266 a atins o valoare a P-ului de 0,0005421 și un OR de 1,25419 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare p= 0,0002277 și OR=1,871411).

Nume SNP	RS4713266
Poziție	Chr 6: 11218797
Alela A	C
Alela B	T
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,12323
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,22311
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,25419
P-value	0,0005421
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,01141
P-value – Scor Gleason sub 7	0,00082771
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,8714111
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0002277

Tabelul 3: Sumarul datelor statistice privind RS4713266.

4. **RS8102476** este localizat la nivelul cromozomului 19, în poziția 38244973, având ca alele C și T, fiind situat în intronul 4 al genei DPF1 (double PHD fingers 1). RS8102476 a fost raportat asociat anterior cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility - Studii de asociere și replicare genomică identifică 4 variante asociate cu neoplasmul prostatic” [18] cu o valoare P de 2×10^{-11} și OR 1,12. În cadrul rezultatelor observate în studiul personal, RS8102476 a atins o valoare P de 0,003562 și un OR de 1,3323 cu valori mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu cancer de prostată cu Scor Gleason peste 7 (valoare p= 0,0002277 și OR=1,871411).

Numele SNP	RS8102476
Poziție	Chr 19: 38244973
Alela A	C
Alela B	T
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,1724
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,2458
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,3323
P-value	0,003562
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,031
P-value – Scor Gleason sub 7	0,004116
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,2224
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0029581

Tabelul 4: Sumarul datelor statistice privind RS8102476.

5. **RS10993994** este localizat la nivelul cromozomului 10, poziția 46046326, cu alelele A și G, fiind o variantă de transcripție în amonte a genei MSMB (microseminoprotein beta). RS10993994 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genetic variation in prostate-specific antigen-detected prostate cancer and the effect of control selection on genetic association studies - Variația genetică a cancerului de prostată detectat prin antigenul specific al prostatei și efectul selecției controlate asupra studiilor de asociere genetică ” [19] cu o valoare P de 3×10^{-26} . În cadrul rezultatelor observate în studiul personal, RS10993994 a atins o valoare P de 0,004372 și un OR de 0,98309, cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de cazuri cu Scor Gleason peste 7 (valoare p= 0,005376 și OR=0,99010).

Numele SNP	RS10993994
Poziție	chr10: 46046326
Alela A	A
Alela B	G
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,86776
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,0805
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,98309
P-value	0,004372
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,88141
P-value – Scor Gleason sub 7	0,006691
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,99010
P-value – Scor Gleason peste 7	0,005376

Tabelul 5: Sumarul datelor statistice privind RS10993994.

6. **RS2659124** este localizat pe cromozomul 19, în poziția 50851341, având alele A și T și fiind o variantă de transcripție în aval a genei KLK3 (kallikrein related peptidase 3). Acest marker a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “A large multiethnic genome-wide association study of prostate cancer identifies novel risk variants and substantial ethnic differences - Noi variante de risc și diferențe etnice substanțiale identificate printr-un studiu de asociere genomică multiethnic ” [20] cu o valoare a p-ului de 1×10^{-13} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS2659124 a atins o valoare a P-ului de 0,000939 și un OR de 1,0001 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,005376$ și $OR=0,99010$).

Nume SNP	RS2659124
Poziție	19: 50851341
Alela A	A
Alela B	T
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,8887
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,0009
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,0001
P-value	0,000939
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,1245
P-value – Scor Gleason sub 7	0,001442
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,3324
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000672

Tabelul 6: Sumarul datelor statistice privind RS2659124.

7. **RS4245739** se localizează la nivelul cromozomului 19 în poziția 50851341, cu alele A și T, fiind o variantă de transcripție în aval a genei MDM4 (MDM4, p53 regulator). RS4245739 a fost asociat anterior cu prezența cancerului de prostată în studiul “Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array - 23 noi loci de susceptibilitate ai cancerului de prostată identificați utilizând metoda de genotipare iCOGS” [21] cu o valoare P de 2×10^{-11} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS4245739 a atins valoarea P de 0,00321 și un OR de 0,4212, cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu un Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,000913$ și $OR=0,78325$).

Numele SNP	RS4245739
Poziție	Chr 20:34002002

Alela A	A
Alela B	G
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,4541
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,5124
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,4212
P-value	0,00321
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,3488
P-value – Scor Gleason sub 7	0,00520
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,78325
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000913

Tabelul 7: Sumarul datelor statistice privind RS4245739

8. SNP-ul **RS11691517** este localizat pe cromozomul 2, în poziția 111135519, cu alelele T și G, fiind o variantă situată în intronul 6 al genei BCL2L11 (BCL2 like 11). RS11691517 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci - 63 loci de susceptibilitate pentru cancerul de prostată identificați prin analiza asociativă a 140,000 de bărbați ” [22] cu o valoare P de 4×10^{-12} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS11691517 a atins o valoare a P-ului de 0,000574 și un OR de 0,96433 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu CaP cu Scor Gleason mai mare ca 7 (valoare p = 0,000729 și OR=0,76142).

Numele SNP	RS11691517
Poziție	111135519
Alela A	G
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,89273
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,937
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,96433
P-value	0,000574
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,94498
P-value – Scor Gleason sub 7	0,000641
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,76142
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000729

Tabelul 8: Sumarul datelor statistice privind RS11691517

9. **RS6465657** este localizat pe cromozomul 7, poziția 98187015, cu alele T și C, fiind o variantă situată în intronul 8 al genei LMTK2 (lemur tyrosine kinase 2). Acest SNP a fost raportat anterior asociindu-se cu prezența cancerului de prostată în studiul “Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility - Multiplii loci noi au fost asociați cu susceptibilitatea pentru cancerul de prostată” [23] cu o valoare P de 1×10^{-9} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS6465657 a atins o valoare P de 0,00473 și un OR de 0,96433, cu valori mai semnificative în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (P-value= 0,0061 și OR=1,131).

Numele SNP	RS6465657
Poziție	98187015
Alela A	T
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,1129
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,9513
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,0676
P-value	0,00473
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,0501
P-value – Scor Gleason sub 7	0,0058
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,131
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0061

Tabelul 9: Sumarul datelor statistice privind RS6465657.

10. Markerul **RS9364554** se situează la nivelul cromozomului 6, în poziția 98187015, cu alelele T și C. El reprezintă o variantă situată în intronul 6 al genei SLC22A3 (solute carrier family 22 member 3). RS9364554 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în cadrul studiului “Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility - Multiplii loci noi au fost asociați cu susceptibilitatea pentru cancerul de prostată” [23], atingând o valoare P de 6×10^{-10} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS9364554 a atins o valoare P de 0,000671 și un OR de 0,82356, cu valori mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu Scor Gleason mai mare ca 7 (valoare p=0,00064 și OR=0,94362).

Numele SNP	RS9364554
Poziție	98187015
Alela A	T
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,80149
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,92971
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,82356
P-value	0,000671
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,87792
P-value – Scor Gleason sub 7	0,000844
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,94362
P-value – Scor Gleason peste 7	0,00064

Tabelul 10: Sumarul datelor statistice privind RS9364554.

11. **RS35148638** este localizat la nivelul cromozomului 5, în poziția 87315172, cu alelele A și C. Este o variantă situată în intronul 1 al genei RASA1 (RAS p21 protein activator 1). RS35148638 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness - Au fost identificați doi loci de susceptibilitate ai agresivității cancerului de prostată” [24] cu o valoare P de 6×10^{-9} . În cadrul rezultatelor observate în studiul personal, RS35148638 a atins o valoare P de 0,000731 și un OR de 0,9245, cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare p = 0,009722 și OR=0,9924).

Numele SNP	RS35148638
Poziție	87315172
Alela A	C
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,85615
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,93817
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,9245
P-value	0,000731

Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,9176
P-value – Scor Gleason sub 7	0,008411
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,9924
P-value – Scor Gleason peste 7	0,009722

Tabelul 11: Sumarul datelor statistice privind RS35148638.

12. **RS12597458** este localizat pe cromozomul 16, poziția 71997071, cu alele G și C, fiind o variantă situată în intronul 25 al genei PKD1L3 (polycystin 1 like 3, transient receptor). RS12597458 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness - Au fost identificați doi loci de susceptibilitate ai agresivității cancerului de prostată” [24] cu o valoare P de 6×10^{-7} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS12597458 a atins o valoare P de 0,00095633 și un OR de 0,82448 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu cancer de prostată cu Scor Gleason peste 7 (valoare p = 0,0012353 și OR=0,9007218).

Numele SNP	RS12597458
Poziție	71997071
Alela A	G
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,83339
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,53439
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,82448
P-value	0,00095633
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,872288
P-value – Scor Gleason sub 7	0,0014512
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,9007218
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0012353

Tabelul 12: Sumarul datelor statistice privind RS12597458.

13. **RS2005705** este localizat la nivelul cromozomului 17, în poziția 37736310, cu alele G și A. Este o variantă situată în intronul 8 al genei HNF1B (HNF1 homeobox B). RS2005705 a fost raportat ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer - Screening de asociere genomică pentru variante asociate cu debutul precoce al cancerului de prostată” [25] cu o valoare P de 1×10^{-6} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul nostru, RS2005705 a atins o valoare P de 0,003994 și un OR de 0,85433. Valorile au fost mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu scor Gleason peste 7 (valoare p = 0,003926 și OR = 0,81300).

Nume SNP	RS2005705
Poziție	37736310
Alela A	C
Alela B	G
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,59253
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,52202
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,85433
P-value	0,003994
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,90213
P-value – Scor Gleason sub 7	0,003812
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,81300
P-value – Scor Gleason peste 7	0,003926

Tabelul 13: Sumarul datelor statistice privind RS2005705.

14. SNP-ul **RS7127900** este localizat pe cromozomul 11, poziția 2212344, cu alele C și A, fiind o variantă situată în apropierea genei ASCL2 (achaete-scute family bHLH transcription factor 2). RS7127900 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genome-wide association scan for variants associated with early-onset prostate cancer - Screening de asociere genomică pentru variante asociate cu debutul precoce al cancerului de prostată” [25] cu o valoare P de 1×10^{-7} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul personal, RS7127900 a atins o valoare P de 0,000802 și un OR de 0,96764, cu valori mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare p = 0,000967 și OR=0,98872).

Numele SNP	RS7127900
Poziție	2212344
Alela A	C
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,0743
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,91706
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,96764

P-value	0,000802
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,99652
P-value – Scor Gleason sub 7	0,001045
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,98872
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000967

Tabelul 14: Sumarul datelor statistice privind RS7127900.

15. **RS58262369** este localizat la nivelul cromozomului, 14 poziția 64227194, cu alelele G și T, fiind o variantă situată în intronul 1 al genei ESR2 (estrogen receptor 2). RS58262369 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu cancerul de prostată în studiul “Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer. - Analiza extinsă a populației asiatice identifică noi loci de susceptibilitate pentru cancerul prostatic” [26], cu o valoare P de 1×10^{-10} . În cadrul rezultatelor observate în studiul nostru, RS58262369 a atins o valoare P de 0,00414 și un OR de 1,0557, cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de pacienți cu Scor Gleason mai mare ca 7 (valoare $p=0,00764$ și $OR=1,03249$).

Nume SNP	RS58262369
Poziție	64227194
Alela A	G
Alela B	T
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparatie cu genotipul AA	1,074
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparatie cu genotipul AA	1,0864
Riscul estimat pentru alela B comparata cu A (OR)	1,0557
P-value	0,00414
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,007
P-value – Scor Gleason sub 7	0,0133
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,03249
P-value – Scor Gleason peste 7	0,00764

Tabelul 15: Sumarul datelor statistice privind RS58262369.

16. Markerul **RS12791447** este localizat pe cromozomul 11, poziția 7535346, cu alele G și A, fiind o variantă situată în intronul 3 al genei PPFIBP2 (PPFIA binding protein 2). RS12791447

a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer - Analiza extinsă a populației asiatice identifică noi loci de susceptibilitate pentru cancerul prostatic ” [26] cu o valoare P de 4×10^{-8} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul nostru, RS12791447 a atins o valoare P de 0,00014 și un OR de 1,0105 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,00004$ și $OR=1,03249$).

Nume SNP	RS12791447
Poziție	7535346
Alela A	G
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,88443
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	5,1569
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,0105
P-value	0,00014
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,007
P-value – Scor Gleason sub 7	0,00010
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,03249
P-value – Scor Gleason peste 7	0,00004

Tabelul 16: Sumarul datelor statistice privind RS12791447.

17. **RS2238776** este situat în cromozomul 22, poziția 19770369, cu alelele G și A. Este o variantă situată în intronul 3 al genei TBX1 (T-box 1). RS2238776 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer - 23 de noi loci susceptibili pentru cancerul prostatic identificați prin metaanaliza a 87,040 indivizi” [27] cu o valoare a P-ului de 2×10^{-7} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul personal, RS2238776 a atins o valoare P de 0,000315 și un OR de 1,04. Valorile au fost mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason mai mare ca 7 (valoare $p=0,000348$ și $OR=1,19$).

Numele SNP	RS2238776
Poziție	19770369

Alela A	A
Alela B	G
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,99843
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,1376
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,04
P-value	0,000315
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,07
P-value – Scor Gleason sub 7	0,000489
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,19
P-value – Scor Gleason peste 7	0,000348

Tabelul 17: Sumarul datelor statistice privind RS2238776.

18. **RS10934853** este localizat la nivelul cromozomului 3, în poziția 128319530, cu alelele C și A, fiind o variantă situată în intronul 3 al genei *EEFSEC* (eukaryotic elongation factor). RS10934853 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility - Studiile de asociere și replicare genetică identifică patru variante asociate cu susceptibilitatea cancerului prostatic” [28] cu o valoare P de 3×10^{-10} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul de față, RS10934853 a atins o valoare P de 0,00062 și un OR de 1,0117. Aceste valori au fost mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,000348$ și $OR=1,321$).

Nume SNP	RS10934853
Poziție	128319530
Alela A	C
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,98032
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,0844
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,0117
P-value	0,000754
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,004

P-value – Scor Gleason sub 7	0,00091
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,321
P-value – Scor Gleason peste 7	0,00062

Tabelul 18: Sumarul datelor statistice privind RS10934853.

19. **RS11230328** este localizat pe cromozomul 11, în poziția 60441351 cu alele G și A, fiind o variantă situată în intronul 5 al genei MS4A5 (membrane spanning 4-domains A5). RS11230328 a fost raportat în cercetări anterioare ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată - studiul "Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer - Markeri de Toxicitate Tardivă Postradioterapie pentru Cancerul de Prostată identificați printr-o metaanaliză a studiilor de asociere genetică " [29], cu o valoare P de 6×10^{-9} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul personal, RS11230328 a atins o valoare P de 0,00079532 și un OR de 1,1905, cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de cazuri cu Scor Gleason peste 7 (valoare p= 0,0081 și OR=1,573).

Nume SNP	RS11230328
Poziție	60441351
Alela A	G
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1,2503
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1,4631
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1,1905
P-value	0,00079532
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1,332
P-value – Scor Gleason sub 7	0,0052
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1,573
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0081

Tabelul 19: Sumarul datelor statistice privind RS11230328.

20. **RS79604958** este localizat la nivelul cromozomului 15, în poziția 75637650, cu alelele G și A, fiind o variantă situată în intronul 3 al genei IMP3 (IMP3, U3 small nucleolar ribonucleoprotein). RS79604958 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului

de prostată în studiul “Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer - Markeri de Toxicitate Tardivă Postradioterapie pentru Cancerul de Prostată identificați printr-o metaanaliză a studiilor de asociere genomică” [29] cu o valoare a P-ului de 4×10^{-6} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul nostru, RS79604958 a atins o valoare P de 0,0039 și un OR de 0,93646, valorile fiind mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,0038$ și $OR=0,908$).

Nume SNP	RS79604958
Poziție	75637650
Alela A	G
Alela B	A
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0,77363
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0,79871
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0,93646
P-value	0,0039
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0,986
P-value – Scor Gleason sub 7	0,0083
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0,908
P-value – Scor Gleason peste 7	0,0038

Tabelul 20: Sumarul datelor statistice privind RS79604958.

21. SNP-ul **RS11574532** este localizat pe cromozomul 12, în poziția 53200654, cu alele C și T, fiind o variantă situată în intronul 2 al genei ITGB7 (integrin subunit beta 7). RS11574532 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer - Markeri de Toxicitate Tardivă Postradioterapie pentru Cancerul de Prostată identificați printr-o metaanaliză a studiilor de asociere genomică” [29] cu o valoare P de 2×10^{-7} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul de față, RS11574532 a atins o valoare P de 0,00354 și un OR de 0,81459 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,00384$ și $OR=0,922$).

Nume SNP	RS11574532
Poziție	53200654
Alela A	T
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0.81557
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0.66636
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0.81459
P-value	0.00354
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0.791
P-value – Scor Gleason sub 7	0.00549
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0.922
P-value – Scor Gleason peste 7	0.00384

Tabelul 21: Sumarul datelor statistice privind RS11574532.

22. **RS8098701** este localizat pe cromozomul 18, în poziția 45971047, cu alelele C și T; este o variantă situată în apropierea genei EPG5 (ectopic P-granules autophagy protein 5 homolog). RS8098701 a fost asociat anterior cu prezența cancerului de prostată în studiul “Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer - Markeri de Toxicitate Tardivă Postradioterapie pentru Cancerul de Prostată identificați printr-o metaanaliză a studiilor de asociere genomică” [29] cu valoarea P-ului de 2×10^{-6} . În cadrul rezultatelor observate în studiul personal, RS8098701 a atins o valoare P de 0,00033 și un OR de 0,85972 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,00080$ și $OR=0,89701$).

Nume SNP	RS8098701
Poziție	45971047
Alela A	C
Alela B	T
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0.9214
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0.7445
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0.85972
P-value	0.00033
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0.86411

P-value – Scor Gleason sub 7	0.00120
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0.89701
P-value – Scor Gleason peste 7	0.00080

Tabelul 22: Sumarul datelor statistice privind RS8098701.

23. **RS339331** este localizat pe cromozomul 6, poziția 116888889 cu alele T și C, fiind o variantă situată în apropierea genei RFX6 (regulatory factor X6). RS339331 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer - Analiza extinsă a populației asiatice identifică noi loci de susceptibilitate pentru cancerul de prostată” [26] cu o valoare P de 4×10^{-11} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul nostru, RS339331 a atins o valoare P de 0,002136 și un OR de 1,646 cu valori mai semnificative statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu scor Gleason peste 7 (valoare $p=0,00144$ și $OR=0,00144$).

Nume SNP	RS339331
Poziție	116888889
Alela A	T
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	1.899
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	1.379
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1.646
P-value	0.002136
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1.326
P-value – Scor Gleason sub 7	0.00867
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1.8566
P-value – Scor Gleason peste 7	0.00144

Tabelul 23: Sumarul datelor statistice privind RS339331.

24. **RS823123** este localizat în cromozomul 1, în poziția 205756218, cu alelele T și C, fiind o variantă situată în apropierea genei RAB29 (RAB29, member RAS oncogene family). RS823123 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies - Variantele genetice 1q32.1, 10q11.2 și 19q13.41 sunt asociate în două cohorte coreene cu neoplasmul prostatic detectat prin screening PSA ” [30] cu o valoare P de 5×10^{-13} . În cadrul rezultatelor

obținute în studiul nostru, RS823123 a atins o valoare P de 0,004325 și un OR de 0,82044 cu valori mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta de cazuri cu Scor Gleason peste 7 (valoare p=0,00432524 și OR=0,89932).

Nume SNP	RS823123
Poziție	205756218
Alela A	T
Alela B	C
Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	0.89177
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0.71393
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	0.82044
P-value	0.004325
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	0.87075
P-value – Scor Gleason sub 7	0.007881
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	0.89932
P-value – Scor Gleason peste 7	0.00432524

Tabelul 24: Sumarul datelor statistice privind RS823123.

25. SNP-ul **RS6436559** este localizat la nivelul cromozomului 2, poziția 225488082, cu alele G și A. Acest marker este o variantă situată în apropierea genei NYAP2 (neuronal tyrosine-phosphorylated phosphoinositid). SNP-ul RS6436559 a fost raportat anterior ca fiind asociat cu prezența cancerului de prostată în studiul “Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies - Variantele genetice 1q32.1, 10q11.2 și 19q13.41 sunt asociate în două cohorte coreene cu neoplasmul prostatic detectat prin screening PSA” [30], cu o valoare P de 3×10^{-6} . În cadrul rezultatelor obținute în studiul personal, RS6436559 a atins o valoare P de 0,020887, cu un OR de 1,189 cu valori mai semnificative din punct de vedere statistic în cazul analizei realizate pe cohorta cu Scor Gleason peste 7 (valoare p= 0,00432524 și OR=0,89932).

Nume SNP	RS6436559
Poziție	225488082
Alela A	G
Alela B	A

Riscul estimat pentru genotipul heterozigot AB comparație cu genotipul AA	13.971
Riscul estimat pentru genotipul homozigot BB comparație cu genotipul AA	0.93829
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR)	1.189
P-value	0.020887
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason sub 7	1.091
P-value – Scor Gleason sub 7	0.045732
Riscul estimat pentru alela B comparată cu A (OR) – Scor Gleason peste 7	1.1141
P-value – Scor Gleason peste 7	0.045344

Tabelul 25: Sumarul datelor statistice privind RS6436559.

6. Discuții

Un volum mare de informație despre SNP-urile asociate riscului de cancer de prostată sunt disponibile pentru populațiile Europene. Cu toate acestea, este mai puțin cunoscut dacă aceste asocieri pot fi replicabile în mod constant în populațiile din Europa de Est.

6.1 Descrierea scorului de risc genetic pentru cancerul de prostată

Evaluând riscul total observat în GWAS-ul general în comparație cu GWAS-ul efectuat în subcohorta cu Scor Gleason < 7, am găsit o diferență de 5,1 ori între cele două scoruri de risc prezise la persoanele care prezintă toate cele 25 de variante. Scorul general de risc pentru cele 25 de variante din cohorta generală diagnosticată cu neoplasm prostatic este de 0,63, comparativ cu scorul de risc de 3,27 observat pentru subcohorta cu Scor Gleason < 7. Comparând ”odds ratio”-urile (OR) celor 25 de variante în GWAS-ul general al cancerului de prostată, cu GWAS-ul efectuat în subcohorta cu Scor Gleason < 7, am observat o creștere constantă a riscului pentru fiecare variantă replicată.

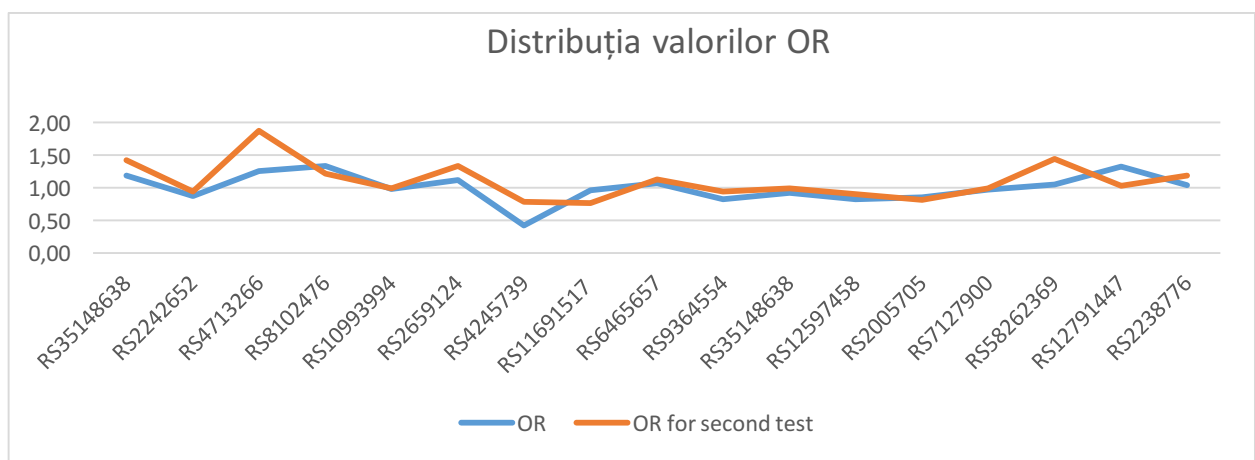


Figura 1: Distribuția valorilor OR pentru cei 25 de markeri replicați

În acest sens, propunem interpretarea directă a fiecărui marker pe baza riscului observat în testul de asociere și ajustarea acestuia în funcție de Scorul Gleason după formula:

$$R = \text{sum}(G_i \times E_i) / N$$

Unde G_i – genotipul individului (0,1,2) pentru SNP-ul i ; E_i – mărimea efectului SNP-ului i și N – numărul de SNP-uri.

6.2. Sistemul de stratificare a riscului genetic pentru cancerul de prostată

Problemele actuale legate de tratamentul cancerului de prostată (de exemplu, screening-ul, supra-diagnosticarea și supra-tratamentul formelor cu risc scăzut) necesită instrumente de evaluare a riscului care pot fi combinate cu istoricul familial pentru bărbați în populația generală. Includerea celor 25 SNP-uri replicate din România poate oferi o evaluare mai bună a riscurilor și poate ajuta la îndrumarea rudelor în ceea ce privește momentul inițierii și frecvența screening-ului.

În cadrul unuia din cele mai mari studii de epidemiologie genetică pentru neoplasmul prostatic la bărbații caucazieni, efectuat în 2014, au fost genotipate 100 SNP-uri asociate cu risc specific de cancer al prostatei, alcătuit din 43.303 de cazuri de cancer de prostată și 43.737 de cazuri martor, a fost calculat un scor de risc pentru fiecare pacient. 14 dintre SNP-urile analizate în cadrul acestui studiu se regăsesc și în replicarea realizată în cohorta românească. Rezultatele din acest studiu au arătat că 10% dintre bărbații aflați în cea mai mare grupă de risc au un risc de aproximativ 3 ori mai mare de a dezvolta cancer prostatic, comparativ cu media populației, iar 1% dintre bărbați au o creștere de aproximativ 6 ori a riscului relativ comparativ cu media populației.

Rezultate similare au fost observate și în cohorta românească, cu precizarea că rezultatele observate în sub-cohorta cu forme neoplazice avansate au prezentat valori ale riscului de 1,5-2 ori mai mari.

Aceste studii susțin evaluarea riscului bazată pe SNP-uri, ce oferă o stratificare suplimentară, care în prezent nu este accesibilă doar prin intermediul informațiilor clinice disponibile. Acesta este un concept important într-o epocă a medicinei personalizate, deoarece oferă o evaluare cantitativă individualizată a riscurilor, care poate ghida atât medicii cât și pacienții în optimizarea managementului terapeutic.

4.3 Avantajele utilizării acestui sistem de evaluare a riscului genetic

Dezvoltarea unor soluții suplimentare de screening genetic pentru neoplasmul prostatic ar putea îmbunătăți managementul terapeutic, având impact asupra rezultatului global al bolii și a calității vieții.

Până în prezent, un număr mare de variante genetice comune sunt asociate cu un risc scăzut de cancer prostatic. Dovezile actuale susțin ipoteza că excesul de risc familial al cancerului de prostată se poate datora moștenirii mai multor variante genetice cu risc moderat. Identificarea variantelor genetice care conferă risc genetic poate schimba abordarea terapeutică pentru clinicieni, pacienți și familiile lor.

Studiile preliminare sugerează că acest lucru va reduce biopsiile inutile, costurile și comorbiditățile asociate acestei proceduri, va distinge bolile clinic nesemnificative de cele agresive și va ajuta la alegerea celei mai bune terapii la pacienții cu boală în faza metastazată. Unul din rezultatele acestei părți a tezei este cunoașterea nouă a similitudinilor factorilor genetici predispozanți care sunt implicați în carcinogeneza prostatei în populația din România, comparativ cu alte populații. Încorporarea tuturor riscurilor date de SNP-uri de cancer de prostată într-un panou de screening poate duce la îmbunătățiri importante în practica urologică din România.

4.4. Aportul studiului în epidemiologia cancerului de prostată

Studiile de tip GWAS au multe limitări. În ciuda acestora, variantele obținute din aceste studii ar putea fi utilizate pentru a stratifica populația după nivelul de risc pentru anumite boli. Un alt rol important al studiilor GWAS este că permite identificarea subtipurilor de boală care au diferite cauze sau răspunsuri la tratament. Modelul de risc propus de studiul de față poate aduce informații complementare din punct de vedere clinic, bazate pe rezultatele testelor de tip GWAS, din ce în ce mai prezente în România.

7. Concluzii

- În urma analizei realizate în cadrul acestui studiu, am identificat o serie de 25 de variante genetice (SNP-uri) care se asociază în mod real cu fenotipul cancerului de prostată în populația din țara noastră, care pot prezenta utilitate clinică pentru diagnosticul acestei afecțiuni.
- În urma testelor de asociere efectuate, toate cele 25 de variante au fost regăsite în literatura de specialitate ca fiind corelate statistic semnificativ cu formele de cancer al prostatei cu potențial agresiv, cu prognostic mai puțin favorabil - Scor Gleason ≥ 8 .
- Studiile de replicare genetică efectuate în cadrul prezentei lucrări au identificat un profil genetic cu risc înalt al populației din România, mutațiile de la nivelul cromozomului 8q24.21 fiind asociate cu o formă agresivă a bolii
- Semnale semnificativ asociate cu neoplasmul prostatei au fost observate și pe cromozomii 10 și 11, cu locii 10q11.22, respectiv 11q13.3. Acești 2 loci au reprezentat de asemenea sediul unor mutații genetice care s-au corelat semnificativ cu o formă agresivă a cancerului de prostată, prezența lor având o valoare predictivă semnificativă din punct de vedere statistic pentru substadializarea prin puncție biopsie prostatică sau pentru necesitatea implementării tratamentului activ în detrimentul supravegherii active
- Mutațiile genetice depistate în cadrul acestui studiu se pot constitui în biomarkeri de utilitate clinică pentru completarea unui algoritm de predicție a diagnosticului și prognosticului cancerului de prostată, împreună cu rezultatul histopatologic, valoarea PSA și a investigațiilor imagistice pentru a putea determina un tablou neinvaziv al bolii cât mai exact.
- Neoplasmul prostatic este una dintre cele mai costisitoare forme de neoplazie la nivelul Uniunii Europene, utilizarea markerilor descriși în acest studiu ca și criteriu de restadializare ar putea contribui activ la reducerea costurilor derivate din tratamentul complicațiilor pacienților substadializați.
- Tot din punct de vedere clinic, prezența acestor biomarkeri la pacienții cu puncție biopsie prostatică cu rezultat histopatologic care îi încadrează în grupa de risc scăzută sau intermediară, pot reprezenta un element predictiv suplimentar de substadializare, fiind corelați cu formele mai agresive de neoplasm al prostatei.

- Analiza realizată în cadrul acestui studiu validează utilitatea acestor mutații genetice în screening-urile viitoare, motiv pentru care propun spre acest demers crearea unui panel de testare genetică în componența căruia să intre cei 25 de markeri replicați.
- Avantajul acestui posibil test de screening bazat pe markerii genetici identificați în cadrul acestui studiu este reprezentat de faptul că este particularizat populației din România, al cărei determinism genetic implică mai mult forme de risc crescut, cu prognostic nefavorabil.
- Testele genetice se pot adăuga nomogramelor de predicție deja existente, și grupelor de risc în cancerul de prostată pentru aprecierea prognosticului bolii, prezența SNP-urilor descrise în cadrul unei biopsii încadrate "low-risk" fiind un factor de prognostic suplimentar ce indică un risc crescut de substadializare. Rezultatele acestor testări genetice pot fi utile conduitei terapeutice ulterioare, contribuind activ la îmbunătățirea concordanței între biopsia prostatică și piesa de prostatectomie radicală
- Studiile actuale de genomică realizate în ultimul deceniu în domeniul oncologic, centrate pe individualizarea tratamentului au demonstrat existența unor corelații certe între prezența anumitor mutații genetice și agresivitatea tumorală, încadrarea corespunzătoare într-o grupă de risc adecvată fiind esențială pentru managementul global al bolii, atât din punct de vedere terapeutic cât și al screeningului timpuriu.
- Realizarea unui algoritm de calcul de risc pentru estimarea prognosticului cancerului de prostată în România poate aduce beneficii reale atât în practica medicală cât și la nivelul măsurilor de sănătate publică.
- Actual, algoritmul de diagnostic și tratament al cancerului de prostată este întotdeauna ghidat de rezultatul histopatologic rezultat în urma puncției biopsie prostatică cu încadrarea ulterioară într-o grupă de risc corespunzătoare care stabilește tipul sau variantele de tratament. Încorporarea tuturor riscurilor date de aceste SNP-uri asociate cancerului de prostată într-un panou de screening, poate duce la îmbunătățiri importante în practica urologică din România, utilizarea lor ca și factori decisivi pe baza cărora poate fi restadializat un anumit pacient dintr-un stadiu mai puțin agresiv într-un stadiu mai agresiv al bolii, poate determina pe viitor schimbări importante în conduita terapeutică a acestei afecțiuni.

8. Bibliografie

- [1] Li J, Siegel DA, King J, Stage-specific incidence rates and trends of prostate cancer by age, race, and ethnicity, United States, 2004–2014, *Annals of Epidemiology* (2018), doi: 10.1016/j.annepidem.2018.03.001.
- [2] Brawley OW. Trends in Prostate Cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2012; 2012(45):152-156.
- [3] Evaluation of the Current Prostate Cancer Staging System Based on Cancer-Specific Mortality in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. Monica E. Shukla, Changhong Yu, Chandana A. Reddy, Kevin L. Stephans, Eric A. Klein, May Abdel-Wahab, Jay Ciezki, Rahul D. Tendulkar. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13 (1), pag 17-21
- [4] Ferlay J. et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012, *Eur J Cancer* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.02>
- [5] Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, Renehan AG, Forman D, Soerjomataram I. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Registry database. *Eur J Cancer* 2013; 51, 1164–1187
- [6] Stattin P, Johansson R, Damber JE, Hellstrom M, Hugosson J, Lundgren R, et al. Non-systematic screening for prostate cancer in Sweden – survey from the National Prostate Cancer Registry. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(6):461–5.
- [7] Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis Ramon Luengo-Fernandez, Jose Leal, Alastair Gray, Richard Sullivan. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1165–74
- [8] Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 . J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet & P. Boyle. *Annals of Oncology* 18: 581–592, 2007 doi:10.1093/annonc/mdl498
- [9] *Campbell-Walsh* Tenth edition pag 2708 section 16
- [10] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212–36.
- [11] A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. Amundadottir LT1, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson BA, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Cazier JB, Sainz J, Jakobsdottir M, Kostic J, Magnusdottir DN, Ghosh S, Agnarsson K, Birgisdottir B, Le Roux L, Olafsdottir A, Blondal T, Andresdottir M, Gretarsdottir OS, Bergthorsson JT, Gudbjartsson D, Gylfason A, Thorleifsson G, Manolescu A, Kristjansson K, Geirsson G, Isaksson H, Douglas J, Johansson JE, Bälter K, Wiklund F, Montie JE, Yu X, Suarez BK, Ober C, Cooney KA, Gronberg H, Catalona WJ,

- Einarsson GV, Barkardottir RB, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. *Nat Genet.* 2006 Jun;38(6):652-8. Epub 2006 May 7.
- [12] Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. Gudmundsson JI, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, Rafnar T, Gudbjartsson D, Agnarsson BA, Baker A, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Jakobsdottir M, Blondal T, Stacey SN, Helgason A, Gunnarsdottir S, Olafsdottir A, Kristinsson KT, Birgisdottir B, Ghosh S, Thorlacius S, Magnusdottir D, Stefansdottir G, Kristjansson K, Bagger Y, Wilensky RL, Reilly MP, Morris AD, Kimber CH, Adeyemo A, Chen Y, Zhou J, So WY, Tong PC, Ng MC, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Tres A, Fuertes F, Ruiz-Echarri M, Asin L, Saez B, van Boven E, Klaver S, Swinkels DW, Aben KK, Graif T, Cashy J, Suarez BK, van Vierssen Trip O, Frigge ML, Ober C, Hofker MH, Wijmenga C, Christiansen C, Rader DJ, Palmer CN, Rotimi C, Chan JC, Pedersen O, Sigurdsson G, Benediktsson R, Jonsson E, Einarsson GV, Mayordomo JI, Catalona WJ, Kiemeny LA, Barkardottir RB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. *Nat Genet.* 2007 Aug;39(8):977-83. Epub 2007 Jul 1.
- [13] V. Jinga *et al.*, “Replication study of 34 common SNPs associated with prostate cancer in the Romanian population,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 20, no. 4, pp. 594–600, Apr. 2016.
- [14] P. D. Iordache *et al.*, “Profile of common prostate cancer risk variants in an unscreened Romanian population,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 22, no. 3, pp. 1574–1582, Mar. 2018.
- [15] S. I. Berndt *et al.*, “Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness,” *Nat. Commun.*, vol. 6, p. 6889, May 2015.
- [16] “Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study,” vol. 43, no. 8, 2011.
- [17] A. A. Al Olama *et al.*, “A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer,” *Nat. Genet.*, vol. 46, no. 10, pp. 1103–1109, Oct. 2014.
- [18] J. Gudmundsson *et al.*, “Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility,” *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 10, pp. 1122–1126, Oct. 2009.
- [199] D. W. Knipe *et al.*, “Genetic Variation in Prostate Specific Antigen Detected Prostate Cancer and the Effect of Control Selection on Genetic Association Studies,” vol. 23, no. July, pp. 1356–1366, 2014.
- [20] T. J. Hoffmann *et al.*, “A large multiethnic genome-wide association study of prostate cancer identifies novel risk variants and substantial ethnic differences,” *Cancer Discov.*, vol. 5, no. 8, pp. 878–91, Aug. 2015.
- [21] R. A. Eeles *et al.*, “Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array,” *Nat. Genet.*, vol. 45, no. 4, pp. 385–91, 391e1–2, Apr. 2013.

- [22] F. R. Schumacher *et al.*, “Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci,” *Nat. Genet.*, vol. 50, no. 7, pp. 928–936, Jul. 2018.
- [23] R. A. Eeles *et al.*, “Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility,” vol. 40, no. 3, pp. 316–321, 2008.
- [24] P. Di Ciano *et al.*, “Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness,” pp. 1–18, 2015.
- [25] E. M. Lange *et al.*, “Genome-Wide Association Scan for Variants Associated with Early-Onset Prostate Cancer,” vol. 9, no. 4, 2014.
- [26] M. Wang *et al.*, “Large-scale association analysis in Asians identifies new susceptibility loci for prostate cancer,” *Nat. Commun.*, vol. 6, p. 8469, Oct. 2015.
- [27] P. Cancer and C. Consortium, “A meta-analysis of 87 , 040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer,” vol. 46, no. 10, 2014.
- [28] J. Gudmundsson *et al.*, “Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility,” *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 10, pp. 1122–1126, 2009.
- [29] S. L. Kerns *et al.*, “Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer,” *EBioMedicine*, vol. 10, pp. 150–163, Aug. 2016.
- [30] S. Kim, C. Shin, and S. H. Jee, “Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies,” *Gene*, vol. 556, no. 2, pp. 199–205, Feb. 2015.